

兰萼丙素的结构*

刘晨江¹ 赵志鸿¹ 王庆端¹ 孙汉董^{2*} 林中文²

(¹ 河南省医学科学研究所, 郑州)

(² 中国科学院昆明植物研究所, 昆明)

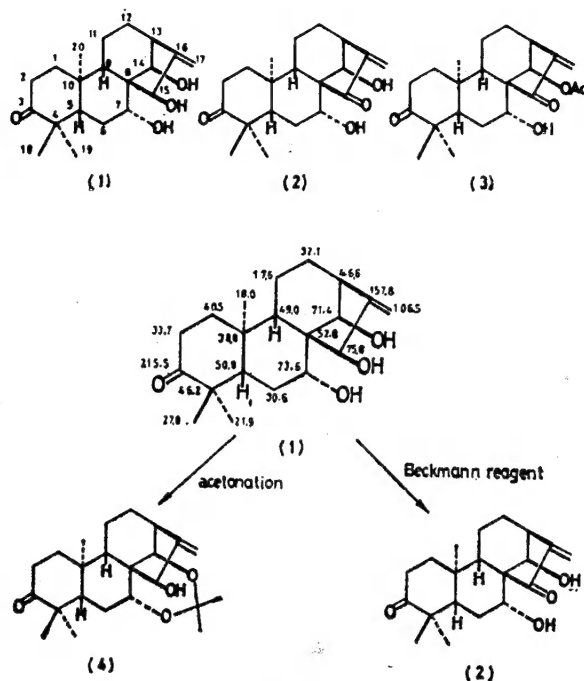
摘要 从北京地区产兰萼香茶菜 [*Rabdosia japonica* (Burm. f.) Hara var. *glaucocalyx* (Maxim.) Hara] 叶中分得三个对映-贝壳杉烯-二萜化合物, 其中二个为已知物兰萼甲素(2)和乙素(3), 另一个为新化合物, 命名为兰萼丙素, 经光谱和化学方法证明, 其结构为对映-7 β , 14 α , 15 α -三羟基-16-贝壳杉烯-3-酮(1)。

关键词 二萜化合物; 对映-贝壳杉烯; 兰萼香茶菜; 兰萼丙素; ¹H和¹³C NMR

兰萼香茶菜 [*Rabdosia japonica* (Burm. f.) Hara var. *glaucocalyx* (Maxim.) Hara], 又名山苏子, 广布于我国北方。从东北产兰萼香茶菜中已分离鉴定了兰萼甲素(2)和乙素(3)〔1〕。为了探讨不同地区产的活性成分, 我们对采自北京长城外的兰萼香茶菜, 进行了化学成分和药理研究。从该植物叶的乙醚提取物中分得三个单体化合物: 兰Ⅰ, 兰Ⅱ和兰Ⅲ。经各项物理常数和波谱数据表明, 兰Ⅰ为已知物兰萼甲素(2), 兰Ⅲ为兰萼乙素(3)〔1〕, 兰Ⅱ为一个新的对映-贝壳杉烯型二萜化合物, 命名为兰萼丙素(glaucocalyxin C)。根据波谱数据和化学反应, 其结构为对映-7 β , 14 α , 15 α -三羟基-16-贝壳杉烯-3-酮(ent-7 β , 14 α , 15 α -trihydroxy-16-Kauren-3-one)(1)。小鼠ECA细胞体外实验表明, 兰Ⅰ、兰Ⅱ和兰Ⅲ均有很强的细胞毒活性, 给药浓度仅为1毫微克时, 其兰萼率分别为80%、100%和90%, 以兰Ⅱ的活性最强。本文报道兰Ⅱ的化学结构, 详细的药理结果另文报道。

兰Ⅱ(1)为无色粒状结晶, mp 272—273℃(分解), $[\alpha]_D^{25} -109^\circ$ (C=0.1, MeOH), 无紫外吸收, 其分子式为C₂₀H₃₀O₄ (M⁺334)。 ν_{max} (KBr): 1700和1658 cm⁻¹。 ¹³C NMR[(CD₃)₂SO]显示有: 三个CH₃, 五个CH₂, 六个CH, 三个四取代碳, 一个羰基碳和两个烯碳。由 δ C 215.5 (s), 157.8 (s), 106.5 (t), 75.8 (d), 73.6 (d)和71.1 (d)的数据以及 δ H (C₅D₅N) 5.68和5.33 (各1H, br. s)和5.96 (1H, br. s, w/2=3Hz)的信息提示: 化合物(1)同样具有兰萼甲素(2)对映-16-贝壳杉烯-3-酮的基本骨架, 仅只是D环的15位羰基已被还原成了一个羟基, 故有着 δ C 75.8 (d)和 δ H 5.96 (1H, br. s, w/2=3Hz)的信号; 另外

(1) 与 (2) 一样亦有着7 α 位和14 β 位的两个羟基[δ H, 4.77 (1H, m, D₂O 交换后呈dd, J = 6, 10 Hz), 4.88 (1H, s)]。



兰萼丙素 (1) 的¹³C NMR[(CD₃)₂SO]数据及其化学反应

¹³C NMR data in (CD₃)₂SO solution and chemical reactions of glaucocalyxin C (1)

根据化学反应和波谱数据表明, 15位的羟基应为 β 位取代。将(1)用2, 2-二甲基丙烷丙酮化反应制得丙酮缩合物(4) [C₂₃H₃₄O₄ (M⁺374), δ H 1.68, 1.47(各3H, s, >CMe₂)]; (1)用贝克曼试剂氧化得到已知物兰萼甲素(2) [C₂₀H₂₈O₄ (M⁺332), (1)中的15 α -H信号消失, 14 α -H和17-H₂分别低场位移至 δ 5.06 (1H, br. s), 6.31和5.40 (各1H, br. s)]。如果(1)中的15-C羟基处于 α 位取代的话, 在丙酮化反应时将生成7 α , 14 β 和7 α , 15 α -两种丙酮缩合物的混合物; 在用贝克曼试剂氧化时15 α -OH将不能被氧化并生成兰萼甲素(2)。事实上, (1)在丙酮化反应时仅得到了7 α , 14 β -二羟基丙酮缩合物; 在氧化时得到了已知物(2)。基于上述, 兰萼丙素 (glaucocalyxin C) 的结构应以(1)式表示。

有趣的是, (1)是从香茶菜属植物中首次分离到的15-C的羰基被还原为 β -OH的对映-贝壳杉烯型化合物。

实 验 部 分

熔点用Kofler显微测熔仪测定, 未经校正; Perkin-Elmer IR-577 型分光光度计测定红外光谱, KBr压片; 旋光用WZZ-1自动指示旋光仪测定; Bruker WH-90型波谱

仪测定 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振谱, TMS内标; Finnigan-4510型质谱仪测定质谱。

1 公斤兰萼香茶菜干叶, 于索氏抽提器中用乙醚抽提, 回收乙醚, 得黄绿色浸膏状物75克, 用甲醇溶解后, 加适量活性炭脱色, 常法处理, 得微黄色膏状物14克。然后在100—200目硅胶柱上分离, 相继用二氯甲烷, 二氯甲烷-丙酮梯度洗脱, 依次得到兰萼乙素(3) 1.1克(得率0.11%), 兰萼甲素(2) 1.8克(得率0.18%)和兰萼丙素(1) 0.15克(得率0.015%)。

兰萼丙素(1) 甲醇中得无色粒晶, mp 272—273°C (分解), $[\alpha]_D^{20} -109^\circ$ ($C=0.1$, MeOH), 无紫外吸收。 $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3340—3190 (OH), 1700 ($C=O$), 1658 ($C=CH_2$)。 $\delta\text{H} (C_5D_5N)$: 7.30 (1H, d, $J=6.5$ Hz, OH, D_2O 交换消失), 7.11 (1H, s, OH, D_2O 交换消失), 5.96 (1H, br. s, $w/2=3$ Hz, $15\alpha-H$), 5.68和5.33 (各1H, br. s, $17-H_2$), 5.10 (1H, br. s, OH, D_2O 交换消失), 4.88 (1H, s, $14\alpha-H$), 4.27 (1H, m, D_2O 交换后呈dd, $J=6, 10$ Hz, $7\beta-H$), 3.04 (1H, m, $13\alpha-H$), 1.10, 1.07和1.05 (各3H, s, 18, 19, $20-CH_3$)。 m/z (EI, 70 eV): 334 (M^+), 316 ($M-H_2O$), 298 ($M-2\times H_2O$), 287, 296 ($287-H_2O$), 255, 244。

(1) 的丙酮缩合物(4) 20毫克(1)用1.2毫升二甲基甲酰胺(DMF)溶解后, 加入1.2毫升二甲基丙烷和0.5毫克对-甲苯磺酸, 加热下搅拌反应1个半小时, TLC示已反应完毕。然后加少许2% Na_2CO_3 溶液中和, 减压除去溶剂, 加水, 用乙醚萃取三次, 萃取液合并, 水洗至中性, 无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 减压下抽干得白色粉末19.2毫克, $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3440 (OH), 1700 ($C=O$), 1662 ($C=CH_2$)。 $\delta\text{H} (C_5D_5N)$: 5.63 (2H, br. s, 15α -和 $17-H_a$), 5.24 (1H, br. s, $17-H_b$), 4.44 (1H, br. s, $14-\alpha H$), 4.22 (1H, m, $7\beta-H$), 2.89 (1H, m, $13\alpha-H$), 1.68和1.47 (各3H, s, $>CMe_2$), 1.12, 1.08和1.07 (各3H, s, 18-, 19-和 $20-CH_3$)。 m/z (EI, 70 eV): 374 (M^+), 359 ($M-CH_3$), 341 ($M-H_2O-CH_3$), 330, 316, 301, 287。

(1) 的氧化产物(2) 20毫克(1)溶于7毫升四氢呋喃, 搅拌下滴加贝克莱曼试剂6滴, 室温下搅拌反应约半小时, TLC示反应完毕, 常法处理, 得18.1毫克白色粉末状物(1)。 $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 1722 (五圆环酮), 1705 (六圆环酮), 1640 ($C=CH_2$)。 $\delta\text{H} (C_5D_5N)$: 6.32, 5.39 (各1H, br. s, $17-H_2$), 5.07 (1H, br. s, $14\alpha-H$), 4.73 (1H, dd, $J=6, 10$ Hz, $7\beta-H$), 3.24 (1H, m, $13\alpha-H$), 1.07 (6H, s, $2\times CH_3$), 1.01 (3H, s, $1CH_3$)。 m/z (EI, 70 eV): 332 (M^+), 314 ($M-H_2O$), 299 ($314-CH_3$), 281 ($299-H_2O$), 271, 257, 243, 229, 194, 170。以上波谱数据及TLC的 R_f 值均与萼兰甲素(2) [1]样品一致。

兰萼甲素(2) 兰I以乙酸乙酯结晶得无色棱柱状晶, mp 219.5—220.5°C, $[\alpha]_D^{20} -181$ ($C=0.1$, AcOEt), $C_{20}H_{28}O_4$ (M^+ 332)。 $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 3250 (宽峰, OH), 1723 (五圆环酮), 1708 (六圆环酮), 1650 ($C=CH_2$)。 $\delta\text{H} (C_5D_5N)$: 7.23 (1H, br. s, OH, D_2O 交换消失), 6.31和5.40 (各1H, s, $17-CH_2$), 5.06 (1H, br. s, $14\alpha-H$), 4.71 (1H, dd, $J=6, 10$ Hz, $7\beta-H$), 3.24 (1H, m, $13\alpha-H$), 1.08 (6H, s, $2\times CH_3$), 1.01 (3H, s, $1CH_3$)。 m/z (EI, 70 eV):

332 (M^+), 314 ($M-H_2O$), 299 ($314-CH_3$), 281 ($299-H_2O$), 271, 257, 243, 229, 194, 176. 以上波谱数据与兰萼甲素 (2) [1] 完全一致, 与标品测混合熔点不下降。

兰萼乙素 (3) 兰Ⅱ以乙醚-丙酮重结晶得无色棱柱状晶, mp 190.5—191℃, $[\alpha]_D^{20} -130^\circ$ ($C=0.1$, 丙酮), $C_{22}H_{30}O_5$ (M^+374). $\nu_{max} \text{ cm}^{-1}$: 3500 (OH), 1740和1248 (OAc), 1728 (五员环酮), 1703 (六员环酮), 1643 ($C=CH_2$). δH (C_5D_5N): 6.25 (2H, br. s, 14 α -, 17-Ha), 5.41 (1H, s, 17-Hb), 4.94 (1H, br. s, 7 α -OH, D_2O 交换消失), 4.61 (1H, br. dd, D_2O 交换后呈尖锐的 dd, $J=4, 12\text{Hz}$, 7 β -H), 3.13 (1H, m, 13 α -H), 2.03 (3H, s, -OAc), 1.25 (3H, s, 20- CH_3), 1.11和1.06 (各3H, s, 18-和19- CH_3). m/z (EI, 70 eV): 374 (M^+), 357, 356 ($M-H_2O$), 332 (M -Ketene), 314 (M -AcOH), 299, 286, 281, 271, 229, 194, 176. 以上与兰萼乙素 (3) [1] 的数据一致, 与标品测混合熔点亦不下降。

参 考 文 献

- 1 许云龙, 孙西昌, 孙汉薰, 林中文, 王德祖. 云南植物研究 1981; 3 (3): 283—286

STRUCTURE OF GLAUCOCALYXIN C

Liu Chenjiang, Zhao Zhihong, Wang Qinduan

(Henan Medical Institute, Zhengzhou)

Sun Handong, Lin Zhongwen

(Kunming Institute of Botany, Academia Sinica, Kunming)

Abstract A new antineoplastic diterpenoid, glaucocalyxin C [$C_{20}H_{30}O_4$, mp 272—273℃, $[\alpha]_D^{20} -109$ ($C=0.1$, MeOH)], was isolated from the leaves of *Rabdosia japonica* (Burm. f.) Hara var. *glaucocalyx* (Maxim.) Hara (Labiateae) collected Beijing area and the structure has been shown to be that in the ent-7 β , 14 α , 15 α -trihydroxy-16-kauren-3-one (1) from spectral and chemical evidence. Two known ent-kaurenoids, glaucocalyxin A (2) and B (3) were also isolated from the same plant.

Key words Diterpenoid; ent-kaurene; *Rabdosia japonica* var. *glaucocalyx*; Glaucocalyxin C; 1H and ^{13}C NMR